

Peroxisome Proliferators-Activated Receptor γ_2 Pro12Ala 유전자 다형성과 당뇨병성 신증과의 연관성조사

인제대학교 의과대학 내분비내과
권민정 · 박정현

Association Study of the Peroxisome Proliferators-Activated Receptor γ_2 Pro12Ala Polymorphism with Diabetic Nephropathy

Min Jeong Kwon, Jeong Hyun Park

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University

과거 30년 동안 하나의 유전자 이상으로 인해 발생하는 유전 질환들에 대한 이해는 급속도로 발전하였다. 하지만 대부분의 질환들은 여러 위험 유전인자가 복합적으로 작용하고 있어 원인 유전자 이상을 명확히 찾기 어렵지만 이것을 밝혀내면 그 유용성은 매우 클 것이다. 인간 게놈 프로젝트 이후 인간 유전자에 대한 정보가 한 눈에 펼쳐지면서 임상적으로 의미 있는 유전자 변화에 대한 광범위한 연구가 더욱 활기를 띠기 시작했다. 이러한 정보는 개개인의 질병에 대한 취약성뿐만 아니라 병태생리, 질병의 진행 정도, 약물에 대한 반응에 이르기 까지 다양한 분야와 연관이 있을 수 있다. 특히 이 중, DNA 서열 중 하나의 뉴클레오티드가 치환되어 발생하는 단일 뉴클레오티드 다형성 (single-nucleotide polymorphism, SNP)과 관련된 연구 결과들이 각각의 분야에서 앞 다투어 보고되고 있다. 개개인의 게놈은 99.9%의 동일성을 가지지만 0.1%는 다형성을 보인다^{1,2)}. 이는 약 2백만에서 3백만에 이르는 SNP를 의미하며 엑손, 인트론, 조절부위 등 다양한 부분에서 발견된다. 하지만 이 중 극히 일부분만이 실제로 발현되어 아미노산에 변이를 일으키는 것으로 알려져 있다. 하나의 유전자 변이가 절단 부위의 변화로 5개의 다른 단백질을 만들 수 있으며, 번역 (translation) 후 집합 (assembly), 당화와 같은 변화를 거치면서 더 큰 차이를 나타낼 수도 있다. 어떤 유전자 변이로 인한 다형성은 표현형을 변화시킬 수도 있다고 알려져 있다.

Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR)- γ 는 스테로이드나 갑상선 호르몬과 같은 핵 수용체³⁾로 retinoid X receptor와 이질이합체 (heterodimer)를 이루고 있으며 DNA의 특정 PPAR 반응부위와 결합하면 목표 유전자의

전사를 촉진한다⁴⁾. PPAR- γ_1 은 대부분의 조직에 존재하지만 PPAR- γ_2 는 지방조직에만 존재하여 주로 지방세포의 분화를 조절한다⁵⁾. PPAR- γ 유전자는 3번 염색체에 위치하며⁶⁾ 특정 동형은 mRNA의 절단 부위 변화로 정해진다. PPAR- γ 유전자에서 많은 유전자 변이가 밝혀져 있는데 (Fig. 1), 이 중 가장 흔한 변이가 Pro12Ala 다형성이다. PPAR- γ_2 Pro12Ala 다형성은 PPAR- γ 유전자 엑손 B의 12번 코돈에서 CCA가 GCA로 바뀌어 인지를 못하는 착오 돌연변이 (missense mutation)로 인한 결과이다⁷⁾. 인종에 따라 빈도는 다양하나 동양인에서는 대략 1~4% 정도로 보고되고 있다^{8,9)}.

PPAR- γ_2 Pro12Ala 다형성에 관한 연구는 제2형 당뇨병과 비만을 대상으로 주로 이루어져왔다. 이 중 가장 널리 알려진 개념은 PPAR- γ Pro12Ala 다형성에서 Ala 대립유전자가 제2형 당뇨병의 위험을 낮추는 것과 연관이 있다는 것이다¹⁰⁾. PPAR- γ_2 는 주로 지방조직에 존재하므로 생체에서 PPAR- γ Pro12Ala 다형성에 의한 변화는 지방 조직에서의 변화에서 기인할 것이다. 이러한 변화는 세포 내 관점에서 볼 때 Ala 대립유전자가 PPAR- γ 전사 활성을 떨어뜨림으로써 지방세포에서 유래되는 인자들의 생성과 분비를 조절하는 것이 주 기전일 것이라는 결과들이 발표되었다^{11,12)}. 인슐린감수성을 떨어뜨리는 유리지방산 분비의 저하, TNF- α , 레지스틴의 감소, 인슐린감수성을 증가시키는 아디포넥틴의 증가 등이 결국 포도당 이용에 대한 인슐린감수성을 증가시키고 포도당 생성을 억제하는 방향으로 작용하게 된다^{7,10)}. 이러한 다형성을 가지는 집단은 일단 고위험군인 Pro 대립유전자만 가지는 집단에 비해 제2형 당뇨병의 발생에

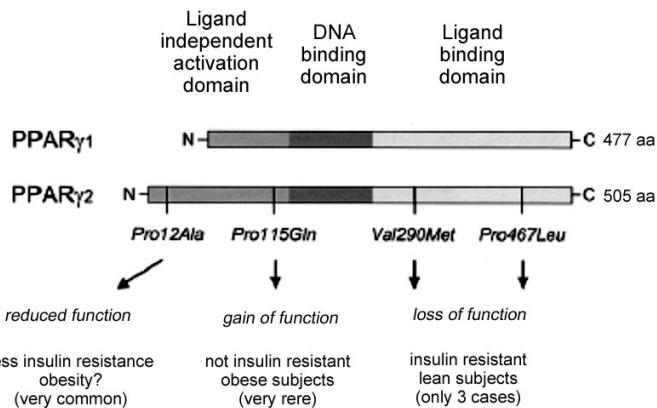


Fig. 1. Organization of the PPAR γ gene (Diabetes 2002;51:p2342).

있어 유전적 우위를 점하고 있을지는 몰라도 이는 식이 습관을 포함하는 환경적 요인이나 인종, 비만 등을 포함하는 다른 유전 인자들에 의해서 이차적인 조절을 받을 것이다.

당뇨병 합병증에 관해서는 Ala 대립유전자가 있는 경우 혈관 합병증¹³⁾뿐만 아니라 당뇨병성 신병증의 위험도도 감소시킨다¹⁴⁻¹⁶⁾는 보고도 있으나 기타 다른 요인으로 인해 일단 당뇨병이 발병하면 Ala 대립유전자의 당뇨병에 대한 보호 효과는 사라지고 혈관 관련 합병증이나 베타 세포의 기능 저하를 가속화 시킨다는 상반된 보고¹⁷⁾도 있어, 보다 명확한 관계를 보기 위해서는 잘 계획된 대규모의 연구들이 필요하다. 심지어 신장에는 PPAR- γ 2가 존재하지 않으므로 PPAR- γ 2 Pro12Ala 다형성이 신장에 간접적인 영향을 미칠 수 있을지는 몰라도 직접적인 영향은 아닐 가능성이 높아 아직까지 이러한 변이의 신장 관련 효과에 대해서 명확하게 설명할 수 있는 기전이 없다.

본 학회지에 게재된 이 등¹⁸⁾의 연구는 최근 많은 관심을 받고 있는 흥미로운 내용이며 노력이 많이 든 연구이기는 하지만 몇 가지 측면에서 단면적 관찰 연구의 한계를 포함하고 있다고 본다. 저자들이 지적한 바와 같이 결과에 강력한 영향을 미칠 수 있는 혈압, 혈당 등과 같은 중요한 변수들이 연구대상 두 군 간에 유의한 차이를 보인다. 유전자 다형성이 여러 환경인자와 다른 유전인자들과의 상호 작용에 강력한 영향을 받는다는 점에서 이 부분은 상당히 중요한 고려요인이 될 수 있다. 본 연구의 내용 중 장기간 혈당 조절이 불량한 환자에서 합병증이 발생하지 않고 비교적 혈당과 혈압 조절이 잘되던 환자들에서도 합병증이 발생했다는 것 등을 고려해 볼 때 대상 환자들의 수가 더 많고 이러한 중요 변수들이 보다 명확히 통제된 집단들을 대상으로 연구가 이루어졌다면 보다 과학적으로 명확한 결과를 도출할 수

있었을 것으로 생각한다. 또한 이 연구에서 혈관 합병증 분석에 있어 무증상 심근경색증 등에 대한 언급이 없는 점과 유전자형에 따른 인슐린저항성 측정에 있어 C-peptide만 측정한 것도 아쉬운 점들이라고 생각한다. 잘 알려진 것과 같이 공복 혈청 C-peptide는 직전의 혈당 조절 정도에 따라 아주 심한 변화를 보일 수 있기에 인슐린저항성을 나타내는 지표로서는 그 의미가 높지 않다.

이러한 연구들은 그 자체로 완벽한 결론을 내릴 수 있을 정도의 과학적 엄밀성을 가지고 있다고 보아서는 안 되며, 가까운 미래에 보다 결과에 영향을 미칠 수 있는 거의 모든 변수들에 대해 보다 엄밀한 통제가 이루어지는 집단을 대상으로 대규모의 연구를 계획함에 있어 중요한 정보를 줄 수 있다는 점에서 의미를 부여 받아야 할 것이다. 보통 몇 개의 연구로 일정한 결론을 도출하기 어려울 때에는 비슷한 디자인의 연구들을 모은 메타분석을 이용하기도 하나 유전자 다형성의 경우는 인종에 따른 차이가 커서 여러 집단을 한꺼번에 분석하는 것은 신뢰하기 어렵다고 본다. 향후 한국인의 유전자 다형성과 어떠한 특정 질환들과의 연관성에 관한 보다 정확한 정보를 얻기 위해서는 국가적 혹은 학회 차원에서의 지원을 통한 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al: *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature 409:860-921, 2001
2. Venter JC, Adams MD, Meyers EW, et al: *The sequence of the human genome*. Science 291:1304-51, 2001

3. Desvergne B, Wahli W: *Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism.* *Endocr Rev* 20:649-88, 1999
4. Spiegelman BM: *PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor.* *Diabetes* 47:507-14, 1998
5. Auwerx J: *PPARgamma, the ultimate thrifty gene.* *Diabetologia* 42:1033-49, 1999
6. Beamer BA, Negri C, Yen CJ, Gavrilova O, Rumberger JM, Durcan MJ, Yarnall DP, Hawkins AL, Griffin CA, Burns DK, Roth J, Reitman M, Shuldiner AR: *Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR gamma) gene.* *Biochem Biophys Res Commun* 233:756-9, 1997
7. Stumvoll M, Häring H: *The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism.* *Diabetes* 51:2341-7, 2002
8. Vigouroux C, Fajas L, Khalouf E, Meier M, Gyapay G, Lascols O, Auwerx J, Weissenbach J, Capeau J, Magre J: *Human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2: genetic mapping, identification of a variant in the coding sequence, and exclusion as the gene responsible for lipoatrophic diabetes.* *Diabetes* 47:490-2, 1998
9. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, Inoue I, Seino Y, Yasuda K, Hanafusa T, Yamagata K, Awata T, Kadokawa T, Hara K, Yamada N, Gotoda T, Iwasaki N, Iwamoto Y, Sanke T, Nanjo K, Oka Y, Matsutani A, Maeda E, Kasuga M: *The Pro12-Ala substitution in PPAR- γ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes.* *Diabetes* 50:891-4, 2001
10. Tönjes A, Stumvoll M: *The role of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes risk* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:410-4, 2007
11. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkonen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J: *A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity.* *Nat Genet* 20:284-7, 1998
12. Masugi J, Tamori Y, Mori H, Koike T, Kasuga M: *Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis.* *Biochem Biophys Res Commun* 268:178-82, 2000
13. Ridker PM, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Plutzky J, Zee RY: *Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:859-63, 2003
14. Herrmann SM, Ringel J, Wang JG, Staessen JA, Brand E: *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes.* *Diabetes* 51:2653-7, 2002
15. Caramori ML, Canari LH, Costa LA, Gross JL: *The human Peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes* 52:3010-13, 2003
16. Pollex RL, Mamakeesick M, Zinman B, Harris SB, Hegele RA, Hanley AJG: *Peroxisome proliferator-activated receptor γ polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes.* *J Diabetes Complicat* 21:166-71, 2007
17. Jorsal A, Tarnow L, Lajer M, Ek J, Hansen T, Pedersen O, Parving HH: *The PPAR gamma 2 Pro12Ala variant predicts ESRD and mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy.* *Mol Genet Metab* 94:347-51, 2008
18. 이규호, 정희석, 최관용, 김현, 이달식, 강지영, 전현정, 오태근: *Peroxisome Proliferators-Activated Receptor γ_2 Pro12Ala 유전자 다형성과 당뇨병성 신증과의 연관성조사.* *당뇨병* 32:402-8, 2008